

Hépatomégalie polycorique à phospholipides chez un nourrisson

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier
le 10 janvier 1942

PAR

DENISE LACAQUE

EXTERNE DES HÔPITAUX DE NANCY
LICENCIÉE ÈS-LETTRES

née le 3 juillet 1913 à Belfort

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

*Examineurs
de la Thèse*

MM. BOUDET, professeur, *président*

PAGÈS, professeur

BOUCOMONT, agrégé

BERT, agrégé

Assesseurs

IMPRIMERIE DE LA PRESSE
3, Rue Jardin-Martel, 3
MONTPELLIER

1942

LACAQUE (Denise). —

Hépatomégalie polycorique à phospholipides chez un nourrisson. —

Montpellier, impr. de la Presse, 1942,
in-8°, 64 pp. 1 pl.

(Thèse méd. Montpellier, 1942, n° 28)

LACAQUE (Denise). —

Hépatomégalie polycorique à phospholipides chez un nourrisson. —

Montpellier, impr. de la Presse, 1942,
in-8°, 64 pp. 1 pl.

(Thèse méd. Montpellier, 1942, n° 28)

LACAQUE (Denise). —

Hépatomégalie polycorique à phospholipides chez un nourrisson. —

Montpellier, impr. de la Presse, 1942,
in-8°, 64 pp. 1 pl.

(Thèse méd. Montpellier, 1942, n° 28)

LACAQUE (Denise). —

Hépatomégalie polycorique à phospholipides chez un nourrisson. —

Montpellier, impr. de la Presse, 1942,
in-8°, 64 pp. 1 pl.

(Thèse méd. Montpellier, 1942, n° 28)

HEPATOMEGALIE POLYCORIQUE A PHOSPHOLIPIDES
CHEZ UN NOURRISSON

Hépatomégalie polycorique à phospholipides chez un nourrisson

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier
le 10 janvier 1942

PAR

DENISE LACAQUE

EXTERNE DES HÔPITAUX DE NANCY
LICENCIÉE ÈS-LETTRES

née le 3 juillet 1913 à Belfort

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

*Examineurs
de la Thèse*

MM. BOUDET, professeur, *président*

PAGÈS, professeur

BOUCOMONT, agrégé

BERT, agrégé

Assesseurs

IMPRIMERIE DE LA PRESSE
3, Rue Jardin-Martel, 3
MONTPELLIER

1942

PERSONNEL DE LA FACULTE

Professeurs

	MM.
Anatomie	J. DELMAS
Histologie	TURCHINI
Physiologie	L. HEDON
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL
Physique médicale	PECH
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	BAUMEL
Microbiologie	LISBONNE
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES
Thérapeutique et matière médicale	JANBON
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH
Hygiène	CARRIEU
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL
Pathologie médicale et clinique propédeutique	BOULET
Clinique médicale	GIRAUD, Doyen
	RIMBAUD
Clinique chirurgicale	MASSABUAU ass.
	RICHE
Clinique obstétricale	P. DELMAS
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIERE
Clin. des malad. des enfants et hyg. du 1 ^{er} âge	BOUDET
Clinique de dermatosyphiligraphie	MARGAROT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAI
Clinique gynécologique	LAPEYRE
Clinique ophtalmologique	DEJEAN
Clinique d'oto-rhino-laryngolog. et maxillo-faciale	TERRACOL
Radiologie (Ch. de c.)	LAMARQUE
Anatomie (Ch. de c.)	LAUX
Histologie (Ch. de c.)	GRANEL
Propédeutique chirurgicale (Ch. de c.)	AIMES

Honorariat

Professeurs honoraires

MM. TEDENAT, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS.
GALAVIELLE, BOSC, VIRES, VILLARD, CABANNES, GRYNFELT

Chargés de cours complémentaires

	MM
Pathologie externe	MOURGUE-MOLINES, agr.
Médecine opératoire	ROUX, agrégé
Chirurgie expérimentale	GUIBAL, agrégé
Clinique de la tuberculose	VIDAL, prof
Accouchements	CADERAS de KERLEAU, Agr.
Clinique propédeutique médicale	P. RIMBAUD, agrégé
Clinique des maladies contagieuses	JANBON, prof.
Histoire Naturelle Médicale	HARANT, agrégé.
Stomatologie	D' FERRIER, ch. de c.

Agrégés en exercice

	MM.		MM.
Médecine	P. RIMBAUD	Chirurgie ..	MOURGUE-MOLINES
	BOUCOMONT		GUIBAL
	BERT		ROUX
		Urologie ..	TRUC
		Chimie	MONNIER
		Bactériologie ..	CARRERE
		Obstétrique ..	CADERAS de KERLEAU
		Histoire Nat. ..	
		Méd. et Pa- rasitologie ..	HARANT
		Ch. d'Agrég.	LAFON

Examinateurs de la these

MM. BOUDET, prof., président	MM. BOUCOMONT, agrégé
PAGES, professeur	BERT, agrégé

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BOUDET
MON PRESIDENT DE THESE

A MON JURY DE THESE

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MONTPELLIER
ET DE LA FACULTE DE NANCY

HEPATOMEGALIE POLYCORIQUE A PHOSPHOLIPIDES CHEZ UN NOURRISSON

INTRODUCTION

Le terme d'hépatomégalias polycoriques s'applique à un groupe de gros foies de l'enfance, dus à des surcharges hépatiques de glycogène ou de graisse. Ces notions sont relativement récentes, puisque les premiers travaux, ceux de PARNASS et WAGNER sont de 1921 et que les recherches qui ont servi de bases à l'identification anatomique de la maladie de Von GIERKE datent de 1929. Depuis, les travaux se sont multipliés, mais spécialement à l'étranger. En France, c'est la conception de DEBRÉ qui fait école, conception qui réunit dans un même groupe morbide glycogénose et stéatose hépatiques. Jusqu'à présent en effet, toutes les recherches dans ce domaine ont mis en évidence une surcharge du foie soit par du glycogène, soit par des graisses, soit par ces deux métabolites à la fois. Mais les cas de stéatose décrits jusqu'alors se rapportent uniquement à des graisses neutres. Celui qui servira de base à cette étude concerne une catégorie de graisses complexes: des graisses phosphorées.

A côté de cette particularité chimique, notre cas se distingue cliniquement de ceux observés jusqu'ici par son évolution progressive et mortelle, en opposition avec la bénignité habituelle qui est un des caractères fondamentaux des hépatomégalias polycoriques.

—

Nature particulière du produit de surcharge, évolution fatale de la maladie: tels sont les deux traits qui font la nouveauté de ce cas. C'est pourquoi, il est intéressant de noter ses rapports avec les groupes nosologiques déjà étudiés et de chercher quelle place on peut lui donner dans le cadre plus général des maladies de surcharge.

Nous essayerons donc, après un rappel historique et l'analyse de l'observation, de voir comment elle permet d'envisager: le problème pathogénique d'une part, la conception d'ensemble des maladies de surcharge d'autre part.

Nous tenons à adresser nos vifs et respectueux remerciements à Monsieur le Professeur BOUDET de nous avoir inspiré ce travail; ainsi qu'à Monsieur le Docteur J. BALMÈS, Chef de Clinique à la Faculté et Monsieur CAZAL, Interne des Hôpitaux de Montpellier, de leurs conseils éclairés qui nous ont permis d'amener à bonne fin ce modeste travail.

HISTORIQUE

I. — LA MALADIE GLYCOGÉNIQUE DE VON GIERKE

Elle a été individualisée par l'auteur allemand en 1929, par les résultats de deux autopsies: première démonstration anatomique d'une surcharge de glycogène de la cellule hépatique et de la persistance anormale du glycogène après la mort. Il s'agit de deux sujets, dont l'histoire clinique n'est pas bien connue: l'un mort à 8 ans d'un épisode grippal, chez qui l'hépatomégalie avait été décelée à l'âge de 3 mois; l'autre, mort à 5 ans d'une affection pulmonaire avec hépatomégalie existant depuis la naissance. Dans les deux cas, l'autopsie montra un très gros foie et une coloration de Best révéla la présence de glycogène remplissant les cellules hépatiques non altérées par ailleurs. Dans les deux cas, aussi, l'infiltration glycogénique intéressait également les reins. R. SCHONHEIMER confirma dans le premier cas, la présence de glycogène au niveau du foie et des reins le sixième jour après la mort et souligna l'absence de, disparition cadavérique du glycogène. Les auteurs pensèrent à un trouble de la glycogénolyse et Von GIERKE compara cette stabilité anormale du glycogène à celle qui existe normalement chez le fœtus.

Avant la découverte de Von GIERKE, il faut noter les travaux de PARNASS et WAGNER, à qui est due la première ob-

observation en date de glycogénose, publiée en 1921 (1) (*), puis de WORSTER DROUGHT (4) et de GOTTCHE (5).

II. — VAN CREVELD ET LE SYNDROME BIOLOGIQUE

En 1928 déjà, SNAPPER et Van CREVELD avaient présenté à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, un cas intitulé: « d'hypoglycémie avec acétonurie » (2). A la suite des travaux de Von GIERKE, Van CREVELD posa sur cette observation le diagnostic de glycogénose; et à l'occasion de ce cas ainsi que d'une deuxième observation, publiée en 1931 (3), il s'attacha particulièrement à l'étude du syndrome biologique de la maladie. Il suivit chez ses malades: la glycémie, la cétose, les réponses à la surcharge sucrée et à l'injection d'adrénaline, les taux du cholestérol et du glycogène sanguins. Il mit ainsi au point un ensemble biologique qui, pour lui, caractérise la maladie, et qui comprend

avec l'absence de tests d'insuffisance hépatique — une hypoglycémie et une cétose à jeun, l'absence d'hyperglycémie adrénalinique, la durée et le profil anormaux des courbes glycémiques obtenues par les épreuves de surcharges sucrées, l'augmentation du taux du cholestérol dans le sang.

Après Van CREVELD, les travaux se multiplièrent. Notons surtout ceux de BELLINGHAM SMITH en 1930 (13), de BEUMER et LOESCHKE: cas publié en 1932, avec biopsie révélant la présence de glycogène, les deux cas d'UNSHLM (6), les observations de BIEDERMANN et HIRTZ en 1934, les deux cas

(*) Les chiffres entre parenthèses sont les numéros d'ordre des observations.

familiaux d'ELLIS, la même année (7), et celui de RAU et ZELSON (8), enfin les importants travaux de DEBRÉ (9, 10 et 11).

III. - A PARTIR DE LA GLYCOGÉNOSE HÉPATIQUE

UNE PREMIÈRE GÉNÉRALISATION EST DUE, EN EFFET A DEBRÉ

A côté de cas de maladies glycogéniques cliniquement et biologiquement bien définies, il démontre la réalité des stéatoses hépatiques, dont le tableau, au point de vue clinique et biologique, est très proche de celui de la glycogénose, mais où la biopsie révèle la nature grasseuse et non plus glycogénique de la surcharge.

En 1930, avec SEMELAIGNE, GOIFFON et NORMAND, il présente un cas où la biopsie révèle une stéatose massive du foie (12); c'est la première fois qu'est posé *in vivo* un diagnostic de polycorie grasseuse.

Auparavant, JÉROME et KOHN avaient rapporté, en 1924, deux cas d'infiltration grasseuse du foie (16) et BJÖRUM quatre cas familiaux de stéatose hépatique. Plus tard, l'existence des stéatoses fut confirmée par GRENET, LEVENT et MOURRUT: cas rapporté en 1932 (14) et KRAMER, GRAYSEL, et SOLOMON: cas rapporté en 1935 (15).

DEBRÉ s'autorise de la similitude entre glycogénoses et stéatoses pour les réunir dans une même classe: celle des polycories. Allant plus loin, il reprend des cas en apparence différents, qualifiés diversement jusqu'alors. C'est ainsi qu'en 1930, MAURIAC avait signalé l'apparition d'une hépatomégalie isolée, se produisant par poussées évolutives, puis se fixant et survenant chez des enfants diabétiques graves, difficiles à équilibrer et traités depuis longtemps par l'insuline. Histologiquement, ces foies présentent une surcharge en glycogène. DEBRÉ rassemble ces cas ainsi que

ceux de PARNASS et WAGNER, de SNAPPER et VAN CREVELD, de VON GIERKE, de KRAMER et ses propres cas, dans un même groupe morbide qu'il rattache à ce que N. FIESSINGER appelle les « gros foies de surcharge ». Mais, le point essentiel, dans sa généralisation, reste l'adjonction au glycogène d'une nouvelle substance de surcharge: la graisse.

IV. — DEUXIÈME GÉNÉRALISATION DANS LE SENS DES LOCALISATIONS POSSIBLES

Sur un autre plan, celui des localisations, on a bientôt reconnu la possibilité d'autres atteintes que celles du foie. VON GIERKE, déjà, avait mis en évidence la participation du rein à la maladie glycogénique. PUTSCHAR en 1932, puis BISCHOFF ont décrit une forme cardio-hépatique. Le cas d'ANTOPOL est semblable. Celui de POMPE en 1935, concerne une surcharge glycogénique localisée au cœur. Les cas de FABER, 1935, de WILDER, de KRAKOWER, 1936, sont des formes d'hépto-néphromégalias analogues à celles de VON GIERKE. UNSHELM et KIMMELSTIEL en 1932 ont montré la présence de glycogène dans de nombreux muscles striés, dans les méninges et les corps cellulaires des cellules cérébrales. POMPE, HUMPHREYS et KATO, en 1934, ont confirmé les localisations sur les muscles squelettiques. WOLFF, enfin, a trouvé des dépôts de glycogène dans le cœur, la langue, et même dans le tissu réticulo-endothélial du foie, de la rate et du poumon. La surcharge graisseuse peut, elle aussi, intéresser d'autres organes que le foie.

C'est ainsi, qu'à partir de la découverte de la glycogénose hépatique, la question a pris de l'extension dans deux directions et que la possibilité d'une surcharge autre que celle de glycogène et de leur distribution à des organes autres que le foie, élargit le domaine qu'occupent les polycories dans le cadre des maladies de surcharge.

RESUME DES PRINCIPALES OBSERVATIONS

(1) PARNASS et WAGNER

Hépomégalie isolée chez un enfant. Hypoglycémie importante à jeun; acétonurie; augmentation de la glycémie par ingestion d'hydrates de carbone sans glycosurie alimentaire; pas d'augmentation de la glycémie par injection d'adrénaline. Evolution: le foie diminue de volume et il apparaît à l'âge de 16 ans un diabète de type commun.

(2) SNAPPER et Van CREVELD

Garçon de 7 ans. Antécédents: peu de temps après la naissance, augmentation anormale du poids, du ventre et du tissu graisseux sous-cutané; accès de vomissements périodiques (probablement acétonémiques); laparotomie exploratrice: foie très volumineux, lisse, ayant l'aspect d'une dégénérescence graisseuse; pas de biopsie. Examen: aspect de dystrophie adiposo-génitale; retard de l'ossification des os du carpe. Acétonurie fréquente à jeun. hypoglycémie = 0,30 à 0,45; courbes glycémiques après ingestion de glucose de durée anormale et de type biphasique; très faible réponse glycémique à l'adrénaline; augmentation du métabolisme basal; modifications du quotient respiratoire.

(3) Van CREVELD

Fille de 6 ans. Examen: gros ventre, foie énorme rate normale; pas d'ascite. Retard de la croissance: taille et poids très inférieurs à la normale; retard de l'ossification du carpe; pas de troubles endoriniens ni d'adiposité. Réactions de PIRQUET de WEINBERG et B. W. négatifs. Goût exagéré pour le pain; acétone et acide diacétique dans les urines; hypoglycémie et cétose à jeun; pas de glycosurie spontanée, ni provoquée. Revue quelques temps après, la croissance a repris.

(4) WORSTER DROUGHT

Enfant de 13 ans, avec gros foie isolé, pas de signes d'insuffisance hépatique; cétonurie; pas de glycosurie. Les épreuves biologiques pratiquées quelques années plus tard confirment le diagnostic de glycogénose.

(5) GOTTCHÉ

Enfant de 7 ans: hépatomégalie isolée, congénitale; très léger dysfonctionnement hépatique; retard marqué de la croissance.

(6) UNSHELM

Deux cas familiaux: dans l'un, l'autopsie montre une surcharge glycogénique et grasseuse du foie et pas de diminution notable du glycogène hépatique 7 jours après la mort.

(7) ELLIS

Deux sœurs. Antécédents: héréditaires: mère avec gros foie, gras, augmenté de volume; personnels, vers 2 ans, l'augmentation de volume de l'abdomen attire l'attention. Chez l'une, retard de la croissance et nervosité, ictère à 9 ans; chez l'autre, retard mental de 1 ou 2 ans, ictère à 6 ans 1/2. A l'examen, gros foie, rate normale, pas d'ictère B. W. négatif. Acétonurie; hypoglycémie chez l'une = 0,47 et augmentation basse et retardée de la glycémie après injection d'adrénaline. Chez toutes deux, infantilisme parfait, le poids, la taille, les proportions et la dentition correspondent à celles d'enfants de 4 ans environ plus jeunes.

(8) RAUH et ZELSON

Garçon de 20 mois. Le ventre s'est mis à grossir rapidement à l'âge de 8 mois. Examen: foie énorme, rate normale; taille = 0 m. 47; poids = 9, 480 kgs donc inférieurs à la normale; retard de l'ossification. Haleine acétonémique, préférence accusée pour les pommes-de-terre; acétonurie; glycémie = 0,40 à 0,65; lipémie = 2,3 à 3,4 p. 100. B. W. négatif.

(9) DEBRÉ

Garçon de 6 ans. Gros ventre noté dans les premiers mois après la naissance. Antécédents: crises nerveuses dont certaines se sont accompagnées de convulsions. Examen: hépatomégalie considérable, isolée; troubles de la croissance: taille = 90 cm, poids = 16 kgs, a grandi en 3 ans de 3 cm, répartition anormale des graisses de couverture, hypotrophie des muscles des fesses et des cuisses. Traces de bilirubinurie; urobilinurie abondante; acétonurie constante; glycémie à jeun = 1; courbe d'hyperglycémie provoquée très prolongée, phase d'hypoglycémie secondaire absente; on a trouvé une fois des traces de glucose dans les urines.

(10) DEBRÉ

Fille de 28 mois. Gros foie isolé, pas de rate ni d'ascite ni de signes d'insuffisance hépatique. Léger retard de la croissance: taille = 79 cm.; poids = 12 kg. 500. Urobilinurie abondante, jamais de glycosurie ni d'acétonurie.

(11) DEBRÉ

Garçon, frère de la précédente. Antécédents; ictère fébrile assez intense. Examen: gros foie, congénital, isolé. Glycémie à jeun = 0,60; courbe d'hyperglycémie provoquée faible et lente avec phase d'hypoglycémie secondaire très prolongée; jamais de glycosurie ni d'acétonurie.

(12) DEBRÉ et SEMELAIGNE

Enfant, né en janvier 1927; foie perceptible à la naissance. En juillet 1927, anorexie, température irrégulière entre 38° et 39°; chute de poids. Nov. 1927, prostration, vomissements; on constate alors une augmentation de volume du foie progressive, bientôt considérable (le lobe gauche est très volumineux au point qu'on se demande s'il ne s'agit pas d'une rate). Cuti-réaction et B. W. négatifs. Déc. 1927, nouvelle aggravation; le malade prend un aspect cachectique; une laparotomie exploratrice montre un gros foie de consistance homogène; examen histo-pathologique: stéatose massive.

Evolution: fièvre; oedèmes des pieds et des mains; légers signes d'insuffisance hépatique (subictère, quelques tâches purpuriques); chute de poids; état général grave; glycosurie transitoire. Févr. 1928: état général stationnaire; le foie diminue brusquement du tiers de son volume en 20 jours. Mars 1928: rechute avec anorexie, vomissements, prostration, pâleur, fièvre, glycosurie transitoire. Avril 1928, amélioration qui va en s'accroissant; la guérison s'est maintenue: seul le foie reste plus gros et plus dur que normalement.

(13) BELLINGHAM

Garçon de 6 ans, hospitalisé pour toux, anorexie, douleur abdominale. Antécédents collatéraux: un frère, mort à 8 mois de pneumonie, ayant souffert de diarrhée et de vomissements occasionnels, avec foie très augmenté de volume, paraissant atteint de dégénérescence graisseuse. Antécédents personnels: augmentation de volume de l'abdomen notée à 1 an 3 mois; présentée comme une maladie de GAUCHER sur l'aspect des cellules obtenues par ponction du lobe hépatique gauche pris pour la rate. Examen: taille en-dessous

de la normale, jambes grêles; pigmentation brun-gris de la face, du tronc des jambes, des pieds et des mains, retard mental, bronchectasies. Foie très augmenté de volume. Glycémie = 0,95; cholestérol = 22 mmg. Autopsie: foie de 2 kg. 500; augmentation du tissu conjonctif. Histologie: cellules hépatiques augmentées de taille, noyau conservé dans la plupart, souvent réduit à sa membrane nucléaire. On n'a pas trouvé de glycogène, mais il n'y a pas eu de fixation à l'alcool.

(14) GRENET

Enfant de 2 ans, hêro-syphilis probable. Foie très augmenté de volume, lisse, régulier, remarqué entre 1 an 1/2 et 2 ans; bon état général; laparotomie exploratrice: foie ferme, plus dur par endroits. Examen histologique d'un fragment: stéatose diffuse. Evolution: revu 6 ans plus tard: bon état général, anomalies de la croissance: petite taille, adiposité discrète. Glycosurie spontanée = 10 g. 50; glycosurie alimentaire positive; insuffisance hépatique discrète (rares épistaxis).

(15) KRAMER

Fille, 6 mois. Gros foie isolé, congénital. Hypoglycémie, hypercholestérolémie, augmentation des globulines sanguines; pas de réponse glycémique à l'adrénaline. Autopsie: stéatose hépatique massive.

(16) JÉROME et KOHN

Enfant de 11 mois: vomissements intermittents dans les antécédents; gros foie isolé; glycémie normale; hyperlipémie.

Enfant de 4 mois 1/2; convulsions dans les antécédents. Hépatomégalie isolée.

Dans les deux cas, infiltration graisseuse du foie.

(17) WARNER

Enfant de 3 ans. Antécédents collatéraux: un frère mort à 5 mois, avec vomissements et « gros ventre ». Antécédents personnels: à 2 ans, bronchite suivie d'ictère à l'occasion duquel on constate un très gros foie. Depuis enfant bien portant. Examen: bord inférieur du foie au niveau de l'ombilic; taille normale; B.W. négatif; B. W. des parents négatifs. Evolution: revu à 5 ans, faciès joufflu, membres inférieurs grêles; abdomen très proéminent; foie occupant toute la fosse iliaque droite, de consistance ferme; encoche ombilicale très marquée; une ou deux veines ombilicales légèrement dilatées. Hémogramme normal. Acétonurie modérée, réponse à l'adrénaline presque nulle.

OBSERVATION

Christian F..., âgé de neuf mois, entre dans le Service de Médecine infantile le 10 mars 1941. Les parents sont bien portants, de même que cinq frères et sœurs. Un autre enfant est décédé. L'un des frères présenterait depuis sa naissance un abdomen volumineux; mais nous n'avons pu ni préciser ce renseignement, ni examiner l'enfant.

Dans les antécédents du petit malade, on note un accouchement à terme et normal. L'enfant, nourri au sein, a été bien portant jusqu'à deux mois. A cette époque, ont commencé des convulsions sans hyperthermie concommittante, convulsions d'une très grande fréquence, puisque les parents les évaluent à dix par jour en moyenne. Elles se sont poursuivies à cette cadence pendant un mois environ, puis espacées jusqu'à une par jour et ont duré ainsi jusqu'en janvier 1941. D'autre part, le nourrisson a présenté de la diarrhée depuis sa naissance jusqu'en janvier 1941, c'est-à-dire pendant ses six premiers mois.

L'examen à l'entrée montre un enfant petit, mal développé: il pèse 4 kg. 960. On est frappé immédiatement par l'augmentation de volume de l'abdomen qui pointe en avant. Cet abdomen volumineux a été remarqué par les parents dès la naissance. La palpation et la percussion abdominales montrent une masse selon toute vraisemblance hépatique, composée de deux lobes: l'un, gauche, assez pe-

tit, le droit très volumineux, occupant toute la fosse iliaque droite; son bord inférieur, facilement palpable, est lisse, régulier et atteint le pubis, son bord gauche dépasse l'ombilic.

L'examen des autres appareils ne révèle rien de particulier: cœur, poumon et rate paraissent normaux; il n'existe ni ascite ni circulation collatérale sous-cutanée. On ne trouve pas d'adénopathies. L'examen du système nerveux est négatif. Seule est à signaler une alopecie en plaques. L'enfant est apyrétique.

La radiographie de l'abdomen pratiquée le 4 mars donne les résultats suivants: l'examen sans préparation, de face et de profil montre une volumineuse opacité homogène, occupant une grande partie de l'hypochondre gauche. La masse intestinale, peu mobile, à la palpation, est refoulée dans la fosse iliaque gauche et le petit bassin. Le lavement baryté confirme ces données. Il s'agit bien d'une aire hépatique fortement augmentée de volume.

L'évolution de la maladie est la suivante:

Le 24 mars, la température monte à 39°. L'abdomen a sensiblement augmenté de volume. Rien d'autre à signaler. On traite l'enfant par des enveloppements.

Le 25 mars, l'abdomen a nettement augmenté de volume depuis la veille. La palpation du foie paraît douloureuse. Il n'y a pas d'ascite. L'état général, qui n'a jamais été très bon, devient mauvais. La température varie entre 38° et 39°.

Le 26 mars, même température. On note une toux légère et à l'examen des poumons, un petit foyer de sous-crépitations de la base gauche. Traitement: vaccin de Weil et Dufour et oxygène.

Le 31 mars, la température est revenue à la normale. A l'auscultation pulmonaire, persiste le foyer de la base gauche. La rate est perceptible à bout de doigts. On note une

certaine hypertonie généralisée des membres avec raideur de la nuque. A cette date, on commence une série de frictions mercurielles.

Le 3 avril, il apparaît une circulation collatérale sous-cutanée peu développée mais nette. Le volume du foie est stationnaire. La rate reste perceptible, mais petite. Enfin, on note un œdème léger des membres supérieurs et de la paroi thoracique. La température, qui s'était maintenue autour de la normale, les jours précédents, est remontée à 38°5 le 5 avril, 39° les 6 et 7 avril. Une bulle thoracique latérale fait envisager l'hypothèse d'une varicelle. L'examen pulmonaire est négatif.

Le 7 avril, la varicelle est franche. L'enfant présente dans la journée une crise convulsive. Traitement: lavement contenant V gouttes de somnifène.

Du 7 au 9, la température oscille entre 38° et 39°. Le petit malade est dans un état de torpeur, coupé de crises de convulsions. Il est apparu de l'œdème de la face et des membres.

La mort survient le 10 avril.

Les différents examens de laboratoire ont donné les résultats suivants:

Hémogramme: le 13 mars: globules rouges: 3.400.000; globules blancs: 9.400; taux d'hémoglobine: 60 p. 100; valeur globulaire: 0,89; polynucléaires neutrophiles: 16; éosinophiles: 22; basophiles: 0; grands mononucléaires: 0; lymphocytes: 62.

Le 20 mars, globules rouges: 4.555.000; globules blancs: 6.000; taux d'hémoglobine: 70 p. 100; valeur globulaire: 0,98; polynucléaires neutrophiles: 22; éosinophiles: 8; basophiles: 1; grands mononucléaires: 1; lymphocytes: 66.

Le 4 avril, globules rouges: 3.300.000; globules blancs: 5.400; taux d'hémoglobine: 70 p. 100; valeur globulaire:

1,06; polynucléaires neutrophiles: 40; éosinophiles: 8; basophiles: 0; grands mononucléaires: 4; lymphocytes: 48.

Myélogramme pratiqué le 20 mars: sensiblement normal sauf une augmentation de 16 p. 100 au total des éléments éosinophiles. Pas de parasites.

Glycémie du 24 mars: 1 g. 15.

L'examen des urines a montré: le 20 mars: présence de glucose; le 29 mars: présence légère de glucose.

Les examens de selles, pratiqués en raison de l'éosinophilie sanguine ont été négatifs.

L'analyse du liquide céphalo-rachidien, le 7 avril a donné: Chlorurés: 7 g.; albumine: 0,4; glucose: 0,5.

Cytologie: moins de un élément au mm².

Le BW et la réaction de Weinberg ont été négatifs.

La cuti-réaction à la tuberculine est négative.

L'autopsie donne les résultats suivants: le foie est énorme; son poids est de 780 g. c'est-à-dire le 1/6 environ du poids total; sa structure est homogène. La rate est légèrement augmentée de volume et d'apparence normale. Les autres organes sont normaux. Le foie, à la coupe, laisse sourdre quelques gouttes d'un liquide opalescent en 24 heures. Immédiatement après la mort, du sang, un fragment de foie et de rate ont été prélevés et envoyés au laboratoire pour analyse chimique.

Examen histologique: la rate, les reins, les ganglions et l'encéphale ont une structure normale.

Les coupes du foie montrent une structure bouleversée où les travées sont devenues méconnaissables; toutes les cellules parenchymateuses sont augmentées de volume, tassées les unes contre les autres et comme vidées de toute substance, présentant en somme un aspect de cellules végétales.

Sur un fragment prélevé après la mort et fixé à l'alcool,

la recherche du glycogène par la coloration au carmin de Best est négative. Les colorants des graisses: soudan III et bleu de Nil montrent de nombreuses gouttelettes graisseuses mais qui de loin, ne remplissent pas toute la cellule. On doit donc admettre que la majeure partie de la substance de surcharge a diffusé dans le fixateur, comme le confirme par ailleurs l'aspect rapidement opalescent du liquide de fixation.

L'analyse chimique du sang et des fragments de foie et de rate a donné les chiffres suivants pour 1.000 de poids frais:

	sang	rate	foie
	—	—	—
Lipoïdes totaux	12,38	42,4	161
P. lipidique total	0,120	0,82	3,80
Phospholipides totaux	3,20	20,5	95
P. lipidique de la lécithine .	0,072	0,28	1,48
Lécithine	1,87	7,2	48,4
Cholestérol	1,82	2	3
Acides gras totaux	3,52	18,2	38,8

En somme, on constate: dans le sang, une augmentation nette des lipides totaux, sans augmentation du cholestérol, ni des phospholipides; dans la rate les chiffres trouvés sont normaux; dans le foie, enfin, il existe une augmentation très nette des lipides qui porte essentiellement sur les phospholipides.

ANALYSE DE L'OBSERVATION

Quelle que soit la diversité des faits englobés par DEBRE sous la dénomination des hépatomégalias polycoriques, le tableau clinique qui y correspond est assez univoque pour qu'on puisse, le prenant comme point de départ, situer maintenant notre cas. Nous chercherons donc, après avoir précisé le tableau typique de l'hépatomégalie polycorique, par quels caractères il s'en rapproche et s'en distingue.

I. — TABLEAU TYPIQUE DE L'HEPATOMEGALIE POLYCORIQUE

A) AU POINT DE VUE CLINIQUE

I. — L'HEPATOMEGALIE

a) SES CARACTÈRES CLINIQUES

1° *Le caractère congénital* est noté par tous les auteurs, exception faite des cas de MAURIAC, greffés sur un diabète. L'augmentation de volume de l'abdomen est remarquée dans les premiers mois; sinon dans les premières semaines de vie. Comment expliquer cette période de latence entre la

naissance et le moment où on note la présence d'une hypertrophie du foie? Peut-être l'accumulation excessive des réserves, débutant à la naissance, ne produit-elle des effets visibles qu'à partir d'un certain seuil? Peut-être, tout simplement, en raison de l'insidiosité du début et de l'absence de troubles surajoutés, l'attention des parents n'est-elle pas tout de suite mise en éveil? En effet, il n'est jamais question à proprement parler d'une augmentation de volume de l'abdomen, mais de la constatation, un jour ou l'autre, d'un abdomen plus gros que normalement. Le cas de RACH et ZELSON apparaît comme une exception où il est précisé qu'à l'âge de 8 mois, le ventre « se met à grossir ».

2° *Le caractère fréquemment familial* de la maladie est un autre point à souligner. ELLIS et PAYNE en font même une affection de type mendélien récessif. Tels sont les cas d'UNSHLM, d'ELLIS, les 4 cas familiaux de BJORUM, celui de GOLDMANN de 2 enfants d'une même famille, ainsi que deux des observations de DEBRE. Très souvent, sans qu'on puisse préciser sa véritable nature, un abdomen augmente de volume est signalé dans les antécédents collatéraux: cas de BELLINGHAM-SMITH, cas de WARNER.

3° L'hépatomégalie ainsi constituée est le plus souvent *considérable*. Il y a pourtant des cas où le bord inférieur du foie déborde seulement de quelques travers de doigts. Mais, beaucoup plus souvent, on trouve un très gros foie, qui occupe le tiers ou la moitié de la cavité abdominale, refoule l'intestin en bas et à gauche et dont le bord supérieur atteint ou même dépasse sur la ligne mamelonnaire le cinquième espace intercostal, tandis que le bord inférieur descend dans la fosse iliaque droite, quelquefois jusqu'au pubis. Très souvent aussi, on note une encoche à la partie médiane ou à quelques centimètres de la ligne médiane, sur le bord inférieur du foie, encoche profonde qui marque la li-

mite entre les deux lobes, au point que le lobe gauche a quelquefois été pris pour une rate: un des cas de VON GIERKE, et surtout celui de BELLINGHAM-SMITH présenté d'abord comme une maladie de GAUCHER.

4° Enfin, le caractère le plus important de l'hépatomégalie polycorique est certainement ce fait qu'elle est *isolée*. Elle ne s'accompagne ni de grosse rate, ni de signes d'hypertension portale: ascite, circulation collatérale sous-cutanée, ni de signes d'insuffisance hépatique. Les cas où un ictère catarrhal est signalé, sont en très petit nombre, en rapport seulement avec l'incidence habituelle des ictères dans l'enfance. Dans un cas, une légère tendance hémorragique — épistaxis — est notée; dans un autre, une éruption purpurique. Mais dans la presque totalité des cas, non seulement il n'existe aucun symptôme apparent d'insuffisance hépatique, les tests d'insuffisance hépatique ont été négatifs, chaque fois qu'on les a étudiés.

b) SES CARACTÈRES ÉVOLUTIFS

Les deux caractéristiques de l'hépatomégalie polycorique: chronocité et bénignité sont essentielles au point qu'elles constituent des éléments du diagnostic et que la question du traitement, sans être délibérément négligée, a été par tous les auteurs laissée au second plan, étant donné l'évolution spontanée de la maladie. Pour DEBRE même, la constance de l'évolution dans un sens favorable est telle qu'il propose de rechercher si certains gros foies de l'adolescence mal classés ne ressortiraient pas à une polycorie d'origine congénitale et passée inaperçue. Quant à N. FIESSINGER, il classe les polycories dans les gros foies de surcharge qui sont, à son sens, moins que des troubles pathologiques, des « anomalies fonctionnelles ».

1^o Chronicité. — En effet, l'hépatomégalie polycorrique est essentiellement chronique. Mis à part le cas que nous avons relevé, et où l'abdomen s'est mis à augmenter de volume à l'âge de 8 mois, et qui concerne d'ailleurs le mode de début et non l'évolution proprement dite, aucun cas d'augmentation brutale de l'hépatomégalie n'est signalé. Le volume du foie persiste, et s'il se modifie, c'est dans un sens régressif.

D'autre part, on ne constate pas de retentissement sur l'état général: pas de signe d'hypertension portale, pas de signes cliniques d'insuffisance hépatique, pas de troubles généraux: douleur, troubles digestifs, température. Ceci est vrai en gros seulement, car on peut relever quelques exceptions. Ainsi, dans un cas de DEBRE, il y a dans les antécédents des troubles digestifs graves avec anorexie, signes de dénutrition et hyperthermie; il est vrai que l'absence de tout signe infectieux et l'évolution font penser, pour l'auteur, à une fièvre d'origine nerveuse ou neuro-endocrinienne. Retenons, néanmoins, la mention d'accidents digestifs, d'autant plus que le même malade a présenté des troubles transitoires mais nets de la fonction hépatique: ictère, bilirubinémie, cholémie, éruption purpurique. De même le malade de GRENET a montré des signes d'insuffisance hépatique légère. Dans le cas de KRAMER, les ganglions étaient augmentés de volume; dans celui de WARNER, on note un ictère et une ébauche de circulation collatérale, mais très discrète; dans celui de BELLINGHAM-SMITH on relève de l'anorexie et le caractère douloureux de l'hépatomégalie, et, dans les antécédents collatéraux, chez un frère mort avec un foie très hypertrophié, des vomissements et de la diarrhée. Mais, dans l'immense majorité des cas, l'hépatomégalie ainsi que les modifications du métabolisme qui donnent son individualité biologique à ce groupe nosologique, sont

compatibles avec un bon état général. Mis à part les troubles de la croissance, il s'agit d'enfants bien portants: pas de troubles digestifs — tout au plus note-t-on dans certains antécédents des vomissements épisodiques, pas de diarrhée, pas de fièvre. L'hépatomégalie est indolente, la palpation du foie ne révèle aucune douleur et, spontanément il n'y a pas de phénomènes douloureux extériorisés.

Les exceptions que nous avons réunies, apparaissent donc trop isolées pour refléter autre chose que l'incidence habituelle des ictères catarrhaux et des troubles digestifs dans l'enfance et ne suffisent pas à modifier le tableau clinique de la maladie où les signes négatifs: pas de troubles fonctionnels, pas d'atteinte de l'état général, demeurent des éléments de base du diagnostic.

2° *Bénignité*. — Nous avons vu quelle était la rareté des constatations nécropsiques. La plupart des observations rapportées portent sur plusieurs années: telles celles de VAN CREVELD; quatre cas de DEBRÉ ont évolué sans aggravation, certains même subirent une amélioration manifeste; en tout cas, si l'hépatomégalie et les troubles du métabolisme subsistent, c'est à l'état latent, et ils sont parfaitement compatibles avec une vie normale. Des deux observations de DEBRÉ rapportées par Mme BARILLON-LAMOTTE, l'une porte sur plusieurs années, l'autre encore plus suggestive, concerne un frère et une sœur dont l'un évolue vers la guérison tandis que l'autre, sans s'améliorer, reste stationnaire.

Certains auteurs, par contre, ont insisté sur la fréquence des complications respiratoires: ainsi UNSHELM, s'appuyant sur un de ses cas, mort d'une affection bronchique, sur le cas de BELLINGHAM SMITH avec bronchectasies et exitus au cours d'une crise de dyspnée convulsive et sur ce fait que presque toutes les autopsies — cas de VON GIERKE, KRAKOWER, LINDSAY — sont dues à des décès par affections res-

piratoires. On a voulu voir là une sensibilité spéciale aux infections, au point que BABONNEIX a écrit: « La résistance aux infections est faible, tous les malades succombent à une pneumonie, à une méningite, à la grippe ». Cette affirmation ne répond absolument pas à la réalité des faits.

Évidemment, dans les rares cas qui se terminent par une autopsie, le décès est dû, non à la maladie polycorrique, puisque celle-ci est essentiellement bénigne, mais à une affection intercurrente qui se trouve être presque toujours une complication respiratoire: broncho-pneumonie ou épisode grippal. Ceci n'est pas pour nous surprendre, étant donné la fréquence des affections broncho-pulmonaires dans l'enfance et, toutes proportions gardées, les enfants polycorriques ne meurent pas plus de complications respiratoires que les autres. On constate au contraire, quand on étudie les faits de près, que les maladies contagieuses bénignes se trouvent avoir la même fréquence et la même évolution que normalement. Les cinq malades de DEBRÉ, présentés en 1938 à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, ont résisté aux infections diverses de l'enfance et même à des formes assez sévères. Le syndrome clinique et biologique de la polycorie n'en est pas aggravé. Bien plus, si paradoxal que cela puisse paraître, les seules modifications signalées sont dans le sens d'une amélioration: tel est le cas de SOLOMON et ANDERSON qui ont vu, après un ictère fébrile, le foie diminuer de volume et le taux des corps cétoniques baisser dans les urines, pour remonter l'un et l'autre après la guérison, et celui d'ANDERSON qui a fait la même constatation chez un autre malade au cours d'une poussée thermique due à une rhino-pharyngite (mais, peut-être, dans ces cas les modifications signalées sont-elles dues à une néphrite associée?)

Ainsi donc, l'évolution bénigne demeure un point qui

confère son individualité à la maladie. Les seuls cas mortels enregistrés — où la mort fait partie du tableau de la maladie — sont ceux qui comportent une hypertrophie cardiaque tels sont: un cas de GARTNER avec, au cours d'une maladie glycogénique typique, mort subite par défaillance cardiaque et à l'autopsie, cœur très augmenté de volume, légèrement dilaté et bourré de glycogène; le cas de BISCHOFF de mort par collapsus avec grosse surcharge glycogénique du foie et du cœur et un cas comparable d'ANTOPOL. Mais c'est là une catégorie très spéciale de cas, puisque la mort est due à l'extension du processus glycogénique au muscle cardiaque et ces faits n'infirment pas le caractère de bénignité absolue qui marque l'hépatomégalie polycorrique.

II. — TROUBLES ASSOCIES

Les seules anomalies qui se rencontrent au cours des polycories sont:

a) *Un retard de la croissance*: portant sur la taille, le poids, quelquefois aussi sur l'ossification; tous les malades de DEBRÉ présentent un tel retard, plus ou moins marqué; les deux cas d'ELLIS sont encore plus typiques à ce point de vue. De plus, la glycogénose et la stéatose hépatiques s'accompagnent fréquemment d'une répartition anormale des graisses de couverture avec facies joufflu, adiposité des membres supérieurs et du torse contrastant avec la maigreur des membres inférieurs et la diminution des masses musculaires des fesses. Il faut rapprocher de ces troubles, certaines anomalies de la pilosité: alopecies circonscrites ou bien hypertrichose diffuse ou généralisée qui ont assez souvent été relevées et constituent même pour DEBRÉ et ses

élèves, l'empreinte endocrinienne dans le tableau clinique de la maladie.

b) *La fréquence relative des troubles nerveux* dans les antécédents est un deuxième point à noter. Un des cas de DEBRÉ est très net à cet égard avec des crises nerveuses présentées par son malade depuis l'âge de 4 mois, certaines s'accompagnant de convulsions. Des épisodes convulsifs sont signalés dans quelques autres observations où, d'ailleurs, l'examen neurologique ni l'analyse du liquide céphalo-rachidien ne révèlent rien d'anormal.

c) *La formule sanguine*, enfin, ne serait pas toujours normale. C'est ainsi que Mme BARILLON-LAMOTTE signale une *éosinophilie* habituelle. Les seuls cas que nous ayons relevé qui s'en rapprochent, sont ceux de RAUH et ZELSON avec 4 éosinophiles et les trois cas de Nora LEESMITH avec 5 éosinophiles dans chaque cas; mais, dans deux d'entre eux, l'éosinophilie est apparue à la suite d'un traitement radiothérapique et tous trois sont atypiques, car on y relève une splénomégalie. Il est vrai que les examens de sang ne figurent pas dans bon nombre d'observations.

Il pourrait être intéressant de rapprocher ces faits des cas de grande éosinophilie sanguine que CHALIER et LEVRAT interprètent comme relevant d'une insuffisance splénique ou réticulo-endothéliale. Les cas d'hyperéosinophilie essentielle, qui sont rares, sont pour ces auteurs en relation avec la rate, qu'il y ait malformation, ce qui rendrait compte des éosinophilies familiales ou constitutives, ou lésion de cet organe: cas des autres éosinophilies, affections acquises et évolutives. Et, cette lésion pourrait être une atteinte élective du système réticulo-endothélial, ce qui expliquerait l'existence de nombreuses maladies de la rate ne s'accompagnant pas d'éosinophilies.

Etant donné, d'une part, le rôle du système réticulo-endo-

thélial dans le métabolisme du glycogène, d'autre part, la splénomégalie des cas de N. LEESMITH, il est tentant de chercher dans ce sens l'explication des éosinophilies signalées au cours des polycories, bien qu'il ne s'agisse évidemment là que d'hypothèses, surtout si l'examen histologique de la rate est négatif.

B) AU POINT DE VUE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Notons d'abord la rareté des autopsies qui sont rapportées, relativement au nombre de cas publiés jusqu'ici. Mme BARILLON-LAMOTTE, dans sa thèse, recense un total de 11 autopsie dont les plus instructives sont celles de Von GIERKE, de BISCHOFF et PUTSCHAR, de KRAMER, de BELLINGHAM SMITH. Cette rareté tient, comme nous l'avons vu, à la bénignité habituelle des polycories. Aussi les biopsies sont-elles plus nombreuses et dues, entre autres, à BEUMER et LOESCHKE, SCHALL, HARNAPP, GRENET et surtout DEBRÉ.

I. — MACROSCOPIQUEMENT

On peut résumer ainsi les résultats obtenus: on constate à l'autopsie, un foie très augmenté de volume; dans les deux premiers cas étudiés, qui sont ceux de Von GIERKE, le foie pesait 1 kg. 8 et 2 kg. 4 chez 2 enfants de 4 et 8 ans. Ses caractères anatomo-pathologiques correspondent aux données cliniques qui révélaient un foie de consistance égale, à surface unie, sans saillie ni sillon. L'aspect est lisse, pâle, homogène; la consistance normale à la coupe; ferme sans être dure. La surface de section est d'un rouge brun clair. Les bords sont réguliers. L'hypertrophie porte sur toute la glande dans son ensemble. La rate n'est pas grosse. Les autres or-

ganes, en particulier: cœur, reins et encéphale sont tantôt normaux, tantôt envahis par la surcharge.

II. — HISTOLOGIQUEMENT

L'examen histologique montre essentiellement: un tissu uniforme sans ressemblance avec la structure habituelle du parenchyme hépatique. Les cellules hépatiques sont fortement comprimées, serrées les unes contre les autres; de plus, à côté de cellules qui ont gardé leur taille normale, la plupart sont hypertrophiées; enfin, elles apparaissent comme vidées de leur substance, presque transparentes; ces différents caractères leur donnent l'aspect de cellules végétales.

III. — CHIMIQUEMENT

Dans toutes les observations publiées jusqu'ici, les colorations spécifiques ont mis en évidence: soit du glycogène, soit des graisses neutres, soit les deux à la fois. En effet, dans les premiers cas de polycories, l'examen histologique par les colorants du glycogène et l'analyse chimique ont apporté la preuve d'une surcharge en glycogène. Par ailleurs, JÉROME et KOHN d'une part, en 1924, BJÖRUM, d'autre part, en 1927, avaient rapporté des cas de stéatose hypertrophique du foie; mais DEBRÉ, SÉMELAIGNE et GILBRIN, en 1930, prouvèrent par la biopsie l'existence d'une surcharge grasseuse très marquée et diffuse du foie. Leurs résultats furent confirmés par GRENET, LEVENT et MOURRUT avec une biopsie, puis par le cas de KRAMER, GRAYSEL et SOLOMON qui compte une autopsie. On nota alors — Von GIERKE et UNSHELM l'avaient déjà signalé — l'existence de dé-

pôts de graisse dans certains foies glycogéniques si bien qu'au point de vue de la nature chimique du métabolite de surcharge, on arrive à trois groupes de faits: ceux de glycogénoses pures, ceux de stéatoses pures et ceux où l'on trouve à la fois du glycogène et de la graisse, l'essentiel de la surcharge, toutefois, intéressant le glycogène. Mais que l'on ait affaire à une stéatose pure ou à la coexistence de glycogène et de graisse, dans tous les cas, il s'agit de graisses neutres.

II. — NOTRE CAS EN COMPARAISON

A) AU POINT DE VUE CLINIQUE

I. — L'HEPATOMEGALIE

présente d'une part des caractères cliniques typiques, d'autre part, des caractères évolutifs diamétralement opposés.

a) SES CARACTÈRES CLINIQUES. — Elle est:

1° *Congénitale*: la présence d'un gros ventre a été remarqué dès la naissance.

2° *Familiale*: un des frères du petit malade aurait un abdomen augmenté de volume.

3° *Considérable*, avec une délimitation entre les deux lobes constituée par une encoche très marquée.

4° *Isolée*: pas de signes fonctionnels de déficience du foie; rate normale quoique perceptible; pas d'ascite. L'ébauche

d'une circulation colatérale sous-cutanée est le seul trait à relever, mais c'est déjà un caractère évolutif.

b) SES CARACTÈRES ÉVOLUTIFS: à la chronicité et à la bénignité classiques des hépatomégalias polycoriques, s'oppose l'évolution progressive et mortelle de notre cas.

1° Evolution progressive

L'augmentation de volume du foie a pu être appréciée d'un jour à l'autre. La palpation de l'abdomen semblait provoquer une réaction douloureuse. Les antécédents font mention de troubles nerveux importants, sur lesquels nous reviendrons plus loin. On avait affaire à un enfant, non seulement mal développé au point de vue de la taille et du poids, mais dont le caractère chétif s'accompagnait d'un état général nettement déficient. Avant même les complications pulmonaires, le petit malade s'alimentait mal et maigrissait. Vers la fin le tableau devient celui d'une cachexie progressive avec l'apparition d'œdèmes, d'hypertonie, puis d'apathie coupée de crises convulsives.

2° Evolution mortelle

Enfin, conséquence de cette évolution progressive et grave, la mort survient à l'occasion d'une varicelle, c'est-à-dire d'une affection tout à fait bénigne et généralement bien supportée.

Ainsi, l'état général mauvais, la cause apparente de la mort minime, le tableau d'une cachexie progressive qui y aboutit: tels sont les éléments d'un processus véritablement *malin*.

II. — LES TROUBLES ASSOCIES

a) RETARD DE LA CROISSANCE

Notre petit malade présentait un retard statural et pondéral: il pesait à 9 mois le poids d'un nourrisson de 2 mois 1/2 à 3 mois. Il n'y avait pas de répartition anormale des graisses de couverture ni de retard de l'ossification. L'alopécie circonscrite notée dans notre observation rentre dans les troubles des phanères relevés par plusieurs auteurs.

b) TROUBLES NERVEUX

Les épisodes convulsifs signalés jusqu'à présent, sont généralement discrets, plus marqués pourtant dans les cas de WORSTER DROUGHT et d'UNSEHELM. Ici ils revêtent une importance qu'il faut souligner, puisqu'au cours des premiers mois, ils se sont succédé au rythme d'un dizaine par jour et que, pendant l'hospitalisation, on a noté une hyper-tonie généralisée ainsi que la reprise des convulsions dans les derniers jours.

c) FORMULE SANGUINE

Quand à l'éosinophilie révélée par les hémogrammes de 22, puis 8 et 8, et par le myélogramme de 16 p. 100 en tout des éléments éosinophiles, et que rien n'explique par ailleurs, il faut souligner non seulement son importance, mais même sa présence, car, bien que signalée comme habituelle, rares sont les observations où on la trouve précisée.

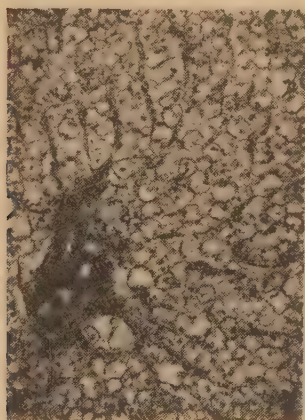
B) AU POINT DE VUE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

I. — MACROSCOPIQUEMENT

Tous les organes sont normaux, sauf le foie, dont le poids, l'aspect, la consistance sont superposables aux données acquises jusqu'ici.

II. — HISTOLOGIQUEMENT

Nos coupes de foie présentent l'aspect typique de cellules végétales décrit par les autres auteurs (voir la figure).



III. — AU POINT DE VUE CHIMIQUE

On arrive au caractère primordial qui fait l'originalité de notre malade. Malgré les précautions prises: prélèvement aussitôt après la mort, fixation immédiate à l'alcool (bien que la caractéristique des glycogénoses soit non seulement la présence en excès de glycogène, mais encore sa stabilité anormale après la mort), on n'a pas trouvé trace de glycogène. Les colorants des graisses n'ont mis en évidence que de très fines gouttelettes graisseuses, bien loin d'occuper la totalité des cellules hépatiques hypertrophiées. L'analyse chimique a montré, dans le foie, que l'augmentation des graisses portait essentiellement sur des lipides complexes, les phospholipides.

Ainsi, évolution maligne et nature chimique de la surcharge; tels sont les deux points originaux de notre cas. Certes, le tableau de la polycorie, quand on se reporte aux observations, est moins schématique et moins pur qu'il ne paraît au premier abord; pourtant, le groupement des caractères aberrants est assez significatif pour constituer un cas bien particulier. Mais, de toutes ces particularités, après la comparaison que nous avons poursuivie, celle qui nous paraît la plus solidement établie reste la nature chimique du produit de surcharge. C'est autour de ce point que se centre son intérêt.

PATHOGENIE

Envisageons donc pour le moment, notre cas comme une troisième espèce de polycorie: variété à phospholipides prenant place à côté des variétés glycogénique et graisseuse, sans préjuger pour cela des problèmes de classification que nous examinerons pour terminer. Quelle idée peut-on se faire de sa pathogénie? Il n'est, bien entendu, pas question de démontrer le mécanisme d'un cas unique où manquent par surcroît les examens du métabolisme, mais on peut au moins à l'aide des théories proposées pour la glycogénose et la stéatose hépatiques, soulever des hypothèses et étudier la possibilité d'une relation entre les caractères cliniques de notre cas et la nature de la substance de réserve, relation qui s'établit d'elle-même à la simple lecture de cette observation.

Quelles sont donc les pathogénies proposées pour la maladie glycogénique? Signalons, tout de suite, pour l'éliminer, l'hypothèse de NERTEBOOM d'un traumatisme obstétrical de la partie supérieure et centrale de la moelle. On ne relève dans aucune observation la notion d'un traumatisme à la naissance. Et les expériences de troubles provoqués dans l'innervation qui entraîneraient, parfois, chez le lapin, une hépatomégalie, des troubles de la croissance et de l'hyperglycémie, sont par trop grossières pour servir de base à une théorie pathogénique.

Plus intéressante est celle des auteurs allemands, Von GIERKE en particulier. Frappés par la stabilité anormale du glycogène, ils expliquent le trouble de la glycogénolyse qui est à la base de la maladie par un état spécial du glycogène qui serait comme « gelé », rebelle à toute mobilisation, tel que chez le fœtus.

Cette hypothèse de la persistance d'un état embryonnaire du glycogène paraît à DEBRÉ beaucoup trop étroite en égard à la complexité des faits parmi lesquels la polycorie n'est que le plus apparent. L'existence de troubles de la croissance et du métabolisme des glucides, la possibilité d'une association de graisses au dépôt de glycogène dans le foie lui font suspecter un déséquilibre neuro-endocrinien et plus spécialement incriminer l'hypophyse à cause de son rôle dans la croissance et dans le métabolisme des glucides. En cherchant dans ce sens, son élève, Mme BARILLON LAMOTTE a démontré expérimentalement l'existence d'une hormone glycogénotrope d'origine hypophysaire, sa présence dans le sérum des sujets normaux et son absence dans celui des enfants polycoriques. La carence de ce facteur empêche l'adrénaline de se fixer sur la cellule hépatique et par suite d'activer les ferments hépatiques du type glycogénase, d'où l'impossibilité de mobiliser les stocks de glycogène qui encombrement le foie. Ceci rend parfaitement compte du caractère congénital de la maladie, de sa rétrocession habituelle à la puberté, des glycogénoses greffées sur les diabètes graves de MAURIAC et surtout de la variabilité des troubles du métabolisme des glucides et de la possibilité d'une phase d'hyperfonctionnement transitoire précédant l'équilibre normal, comme dans le cas de PARNASS et WAGNER qui évolua vers un diabète de type commun.

Quant à la stéatose hépatique, DEBRÉ, s'appuyant sur l'existence de troubles du métabolisme des graisses dans

les polycories à glycogène; augmentation de la lipémie, de la cholestérinémie, présence de corps biréfringents dans les urines, cétonurie, sur la coexistence possible des surcharges glycogéniques et graisseuses dans le foie, sur l'identité du syndrome clinique et même biologique des cas de stéatose qu'il rapporte et des glycogénoses, invoque là aussi un trouble neuro-endocrinien portant sur le métabolisme des lipides.

Effectivement le complexe adrénalino-surrénalien qui commande le métabolisme des glucides, règle indirectement celui des graisses. Les extraits hypophysaires modifient la teneur en lipides du foie. L'adrénaline provoque la mobilisation des réserves périphériques et le transport des graisses vers le foie; en tout cas elle augmente la cétoxe. Tout porte à croire qu'intervient dans la stéatose un déséquilibre hormonal voisin de celui des glycogénoses. Mais quand à savoir si le dépôt de graisses est dû au trouble même du métabolisme des hydrates de carbone ou à un trouble hormonal comparable à celui des glucides, la question reste entière. Ces obscurités tiennent à ce que le rôle du foie dans le métabolisme des graisses est, à l'heure actuelle, moins bien élucidé que pour les glucides.

Aussi, pour rechercher le mécanisme du cas qui nous occupe, faut-il d'abord préciser dans la mesure du possible le métabolisme lipidique par rapport au foie ainsi que le rôle et les propriétés des phospholipides, puisque ce ne sont plus les graisses neutres qui nous intéressent ici.

Les travaux de CAHN et HOUGET sur le transport des graisses dans l'organisme aboutissent au schéma suivant: les graisses de l'alimentation, absorbées puis entreposées dans les tissus spécialisés, tissu cellulaire sous-cutané, épiploon, mésentère, le sont sous forme de triglycérides; suivant les besoins énergétiques, elles seront mobilisées et distribuées

aux différents tissus. Leur transport, qui se fait par l'intermédiaire du foie, a lieu sous forme d'esters de la cholestérine et la répartition aux tissus utilisateurs sous forme de phosphatides. Ainsi, graisses neutres, esters de la cholestérine et phosphatides: telles sont les trois formes sous lesquelles les graisses existent dans le sang et qui correspondent aux trois possibilités suivantes: mise en réserve, mobilisation vers le foie et distribution aux tissus utilisateurs. Cette théorie s'appuie sur les dosages des substances insaponifiables, des acides gras et des phosphatides dans le foie, le sang et les muscles au cours du travail musculaire prolongé, de l'hyperthermie et du jeûne, les teneurs respectives du foie, du sang et des muscles en chacune des formes de lipides étudiées variant suivant que le transfert se fait des réserves vers le foie ou du foie vers le muscle, au cours de ces différents états. Tout se passe donc comme si le foie synthétisait les phospholipides; à partir des réserves de triglycérides, les acides gras sont libérés par la lipase et estérifiés par le cholestérol; ces esters sont mobilisés vers le foie qui hydrolyse l'ester et inclut l'acide gras dans une molécule de phosphatide. Les phosphatides sont ensuite repris par le sang qui les répartit aux muscles et aux tissus utilisateurs; là, ils sont détruits et les composés phosphoriques ainsi obtenus sont ramenés au foie. Ainsi, le foie joue dans le métabolisme des graisses un rôle de synthèse et de dégradation. Les acides gras y sont oxydés non seulement par la β -oxydation, mais aussi par désaturation des acides gras saturés, comme l'a montré LEATHES. De nouvelles théories du processus de dégradation des acides gras ont été avancées: telles celles de JOWET et QUADEL de la « multiple-alternate-oxydation », celle de VERKADE de l'« ω -oxydation ». Mais, quel que soit ce mécanisme, le rôle du foie dans la formation des corps cétoniques est bien

établi et l'on admet depuis les travaux de LEATHES que les phosphoaminolipides jouent un rôle de premier plan dans l'utilisation des graisses, puisque ce n'est que combinées à ces phosphatides que les graisses peuvent subir la désaturation. En effet, les phospholipides sont plus facilement hydrolysés et oxydés que les glycérides; ils se mélangent au plasma et aux humeurs tissulaires et ce pouvoir de dispersion très élevé est une de leurs principales propriétés.

Comment pouvons-nous maintenant, à l'aide de ces quelques notions, envisager le mécanisme de notre cas? Tout ce que l'on peut dire, c'est que par une viciation du métabolisme — qu'on ne peut préciser dans l'état actuel de nos connaissances — tout se passe comme si, dans le foie, la fonction de synthèse prenait le pas sur la fonction de dégradation, soit que la migration des lipides à partir des organes où ils sont normalement emmagasinés vers le foie et leur transformation en phospholipides soient exagérées, soit que le départ vers les tissus utilisateurs et la désintégration des composés phosphorés soient diminués. Ce sont là des considérations bien théoriques, mais les méthodes d'exploration chimique du métabolisme des lipides sont encore trop grossières et les épreuves de surcharge alimentaire par les graisses de valeur trop inégale pour que ces problèmes ne restent très confus.

PHYSIO-PATHOLOGIE

Le problème physio-pathologique est plus simple, qui se borne à rechercher quelle relation peut exister entre la nature particulière de la substance stockée et les caractères originaux du tableau clinique: importance des troubles nerveux et allure progressive de l'évolution.

Les manifestations nerveuses, en effet, sont trop souvent relevées par les différents auteurs et trop marquées dans notre cas pour qu'on les néglige dans une recherche pathogénique. Elles sont généralement interprétées comme relevant de l'hypoglycémie qui constitue un des traits les plus constants du syndrome biologique. D'autre part, les examens neurologiques ont toujours été négatifs: analyse du liquide céphalo-rachidien, donnant des résultats normaux; la seule anomalie relevée est dans un cas, une légère hypoglycorachie. Et l'atteinte du système nerveux n'a été vérifiée par l'anatomie pathologique que dans deux observations isolées, l'une d'UNSHLM avec importante accumulation de glycogène dans les méninges, les cellules ganglionnaires des noyaux centraux, l'épithélium épendymaire; l'autre de SCHEIDEGGER où le cerveau contenait un excès de glycogène.¹

Ces deux cas isolés ne permettent pas de conclusions. Dans celui qui nous intéresse, les troubles nerveux ne peuvent être mis sur le compte d'une baisse de la glycémie. Malgré une exploration du métabolisme incomplète, nous savons que la glycémie était normale et nous n'avons au-

cune raison de suspecter un défaut du mécanisme glyco-genique. L'examen anatomo-pathologique — où l'on aurait pu s'attendre à trouver une accumulation de phospholipides — n'a rien montré de semblable.

Mais on sait qu'il existe des troubles trophiques du tissu nerveux qui peuvent, sans entraîner de lésions, ne provoquer que des troubles fonctionnels. Tels sont certains accidents nerveux post-hémorragiques dont l'étude anatomo-pathologique, faite par Worms, a montré l'inconstance d'un substratum lésionnel et le rôle qu'il faut en conséquence attribuer dans leur genèse aux troubles purement fonctionnels. Ces accidents nerveux post-hémorragiques — que n'explique ni une hypotension ni un spasme — forment, avec les syndromes neuro-anémiques et les syndromes neuro-hépatiques, un groupe dont on peut rapprocher les manifestations nerveuses des polycories, car si leur physiopathologie est inconnue, des hypothèses font intervenir un facteur qui serait en rapport avec le foie. Dans notre cas, l'existence d'une lésion hépatique, jointe à l'absence de lésions des centres nerveux, nous paraît justifier ce rapprochement.

Quant à l'allure spéciale de l'évolution: progressive, cachectique et mortelle, peut-on la rattacher aux propriétés des lipides phosphorés?

Quand la surcharge est constituée par du glycogène ou des graisses, il s'agit là de substances que l'organisme met normalement en réserve. Il n'y a là qu'exagération du stockage de ces réserves: c'est la définition même de la polycorie. Par conséquent, on comprend très bien que ces substances puissent s'accumuler dans les cellules hépatiques, déterminer leur hypertrophie, ce qui se traduit macroscopiquement par une hépatomégalie et biologiquement par des anomalies du métabolisme des hydrates de carbone;

mais ce dépôt n'atteint pas le fonctionnement même du foie; il ne lèse pas profondément les cellules nobles du parenchyme hépatique; celles-ci restent indemnes, ce qui explique l'évolution habituelle vers la guérison et la bénignité de l'affection, compatible avec un bon état général et un mode de vie sensiblement normal. Mais, ici, on a affaire à une substance qui, sans être pathologique en elle-même, puisqu'elle joue un rôle fonctionnel de premier plan dans le transport des graisses et dans le processus de désaturation des acides gras dans le foie, possède néanmoins des propriétés agressives: son grand pouvoir de dispersion en effet, la rend capable de traverser les membranes cellulaires, d'envahir et d'imprégner le plasma, la structure nucléaire elle-même étant impuissante à l'arrêter. On conçoit, dès lors, que les conséquences de la surcharge s'en trouvent aggravées.

C'est précisément ainsi que l'on rend compte de la malignité de la maladie de Niemann-Pick où les substances lipo-lipoïdiques paraissent agir comme un poison qui désagrège la cellule et finit par la dissoudre littéralement. Or, ces lipoides se trouvent être des lipides phosphorés, d'où le caractère rapidement fatal du syndrome de Niemann-Pick. Ceci s'oppose au pronostic beaucoup plus bénin des autres dyslipoidoses: celle de GAUCHER et celle de SCHULLER-CHRISTIAN où les surcharges sont constituées respectivement par des cérébrosides et par de la cholestérine, dépourvues de nocivité, car elles n'ont pas le caractère agressif et le pouvoir de dispersion considérable des graisses phosphorées.

Tel est le point essentiel de la physio-pathologie: tandis que les glycogénoses et les stéatoses ont pour substratum une accumulation de substances qui, même à l'état normal, constituent des réserves, et sont, par conséquent, des thésau-

rismoses, au sens propre du mot, les phospholipidoses relèvent de l'accumulation d'un produit du métabolisme intermédiaire qui n'est pas destiné à être stocké, mais qui subit normalement une dégradation rapide; si bien que les phospholipidoses — pas plus d'ailleurs que les dyslipoidoses — ne sont des thésaurismoses vraies.

Aussi, est-il logique d'expliquer la malignité du processus dans notre cas par la nature chimique de la substance stockée, qui, non seulement n'est pas susceptible, à l'état normal, de se constituer en réserve, mais encore possède des propriétés qui la rendent toxique pour les cellules.

ESSAI DE CLASSIFICATION

Ainsi, sur le terrain pathogénique, l'observation que nous apportons, parce qu'elle est isolée, parce qu'elle laisse de côté le syndrome biologique, parce qu'enfin, il manque à la base de solides données expérimentales, ne nous permet que des hypothèses. Par contre, son intérêt est de remettre en question la nature des rapports qu'on peut établir entre les maladies de surcharge; à l'intérieur des polycories d'abord, puis entre les polycories et les dyslipoïdoses, groupe nosologique le plus voisin, pour aboutir à une conception générale de tout l'ensemble.

Est-on en droit, pour commencer, d'ajouter dans le même groupe, aux deux catégories déjà décrites de surcharge: glycogénique et grasseuse, une troisième variété: le stockage des lipides complexes?

La réunion même des glycogénoses et des stéatoses est déjà un point qui n'est pas admis par tous les auteurs sans discussion. Les auteurs allemands qui rattachent tout à la constatation — capitale à leur sens — de l'accumulation d'un glycogène d'une stabilité anormale, réduisent la maladie glycogénique à ce point exclusif et mettent complètement à part les cas de stéatoses. En France, COMBY défend aussi cette opinion dualiste. Il ne croit pas que les traits cliniques communs autorisent à englober dans une même classe la maladie glycogénique et les cas de stéatose rappor-

tés par DEBRÉ; l'ensemble des différentes observations ne lui paraît pas assez univoque pour justifier leur confusion dans un type clinique et biologique fixe.

A cette opinion dualiste, DEBRÉ n'a cessé d'opposer une théorie uniciste, au point qu'il estime être « à peine besoin de parler de formes cliniques ». Cliniquement, en effet, rien ne permet de distinguer les cas de glycogénoses de ceux de stéatoses qu'il a décrit: le même habitus extérieur, la même répartition anormale des graisses de couverture, la même hépatomégalie s'y retrouvent. Au point de vue biologique, le seul signe différentiel relevé par Van CREVELD serait l'absence d'acétonurie dans les cas de stéatose.

On a voulu confirmer ces affinités cliniques et biologiques entre les deux affections par un certain nombre d'arguments: coexistence de glycogène et de graisse dans certains foies de surcharge; existence de troubles du métabolisme des lipides dans les maladies glycogéniques les mieux caractérisées; enfin, possibilité de la mutation des substances hydrocarbonées en substances grasses, bien connue depuis Cl. BERNARD. Qu'il existe des foies polycoriques où le stockage des graisses soit associé à celui de glycogène: c'est une constatation faite à plusieurs reprises par l'examen anatomo-pathologique. Qu'il y ait des troubles du métabolisme des lipides à peu près constants dans le tableau biologique des glycogénoses, c'est là aussi un point indiscutable. La cétonurie est un des signes fondamentaux; elle est présente dans presque toutes les observations, et même dans les cas où elle fut trouvée absente à plusieurs reprises, l'hypercétonémie a pu être prouvée: il s'agit donc d'un trouble d'une très grande fréquence. De même, en ce qui concerne les lipides sanguins, le cholestérol est en règle générale supérieur à la normale, et son origine endogène vérifiée par la constatation qu'un régime pauvre en cholestérol ne mo-

diffie pas son taux élevé. La lipémie est augmentée, ce qui correspond à un aspect lactescent du sérum. Mais l'hypercholestérimie et l'hyperlipémie sont des troubles trop courants — on les retrouve, par exemple, dans les dyslipoides, dans la maladie amyloïde — pour justifier une parenté précise entre glycogénose et stéatose.

Quant à la possibilité de mutation de substances hydrocarbonées, type glycogène, en substances grasses, établie par Cl. BERNARD, et à l'antagonisme classique entre glycogène et graisse, suivant lequel il y aurait dans le foie une sorte de balancement entre les deux produits — en ce sens que plus le glycogène quitterait le foie, plus les graisses s'y installeraient — et qui permet de concevoir toute une série d'intermédiaires entre le stockage de glycogène pur et celui de graisses pures, la transformation lipoïdique des plaques riches en glycogène de la face interne de l'amnios, mise en évidence par Cl. BERNARD, n'est peut-être qu'un processus dégénératif secondaire et n'a pas nécessairement la portée générale qu'on veut lui donner; et, les rapports inversement proportionnels entre la charge de glycogène et la charge de graisse du foie sont loin d'être démontrés.

Ainsi, le tableau des polycories ne nous apparaît pas aussi univoque que le dépeint DEBRÉ. Non seulement, la parenté entre les charges glycogénique et lipidique du foie n'a rien de très étroit, mais le syndrome biologique, lui aussi, manque de constance. DEBRÉ, lui-même, reconnaît l'absence d'homogénéité des réactions biologiques: elles ressortissent à des troubles tantôt à type d'insuffisance surrénale, tantôt à type d'insuffisance adrénalino-pancréatique; on trouve des variations dans le comportement d'un même malade vis-à-vis de son métabolisme hydrocarboné. Les renseignements de laboratoire ne se correspondent pas dans tous les cas et Van CREVELD — qui a dégagé le premier le

syndrome biologique de la maladie reconnaît que sous cet angle, il n'existe pas deux observations identiques. Aucun chiffre de glycémie, pas plus qu'une courbe d'hyperglycémie provoquée n'est spécifique des polycories; ainsi, dans un cas d'HARNAPP, vérifié par biopsie, les courbes et la glycémie ont toujours été normales.

D'ailleurs, nous l'avons vu, le tableau clinique n'est pas non plus, absolument fixe. Dans leurs grandes lignes, toutes les observations se ressemblent, mais nous avons signalé un certain nombre de cas, qualifiés d'aberrants, et qui, soulignons-le, sont tous des cas de stéatose. Quand on part d'un modèle bien défini, on est porté à interpréter les cas moins typiques comme des cas tout simplement moins purs, dont les divergences sont facilement négligées. A ce point de vue, le cas que nous rapportons est certainement le plus aberrant que l'on connaisse avec le caractère si particulier de ses troubles nerveux et son évolution progressive, cachectique et mortelle, mais il ne fait que réunir dans une même histoire clinique une série de particularités que l'on retrouve à l'état isolé dans d'autres observations. Toutes ces observations, plus ou moins atypiques, se trouvent être des stéatoses, si bien que l'on peut se demander s'il ne faudrait pas élargir le schéma des stéatoses, l'assouplir en tout cas pour y faire entrer un cas comme celui qui nous occupe.

D'autant plus que le critère anatomique lui-même n'est pas à l'abri de toute critique. Le caractère fragmentaire, incomplet des observations rapportées est en effet frappant: tantôt on possède les constatations nécropsiques mais on manque de détails sur l'histoire clinique; tantôt les données cliniques et biologiques sont complètes, mais il n'y a pas d'examen anatomo-pathologique, et même quand une biopsie a pu être pratiquée, il convient de faire des réserves sur

les conclusions à en tirer. BEST n'a-t-il pas montré en effet que les graisses du foie n'y sont également réparties que lorsqu'elles existent en petites quantités, et qu'on note des variations considérables de la répartition lorsqu'elles sont abondantes: d'où le risque d'erreur de l'examen d'un seul fragment.

Même quand on possède une autopsie — ce qui est déjà une éventualité rare, comme nous l'avons vu — les résultats ne sont pas toujours convaincants. Il existe en effet un certain nombre d'observations, classées comme glyco-génoses, d'après l'aspect histologique seulement, le glycogène n'ayant pu être mis en évidence sur les coupes, soit que les fragments n'aient pas été fixés à l'alcool, soit que l'examen ait été différé trop longtemps ou qu'on n'ait pas fait d'analyse chimique. Comment peut-on interpréter ces cas, alors que dans notre observation, l'aspect histologique identique à celui d'une glycogénose ou d'une stéatose va de pair avec un excès portant sur des lipoïdes phosphorés que seule l'analyse chimique a révélé?

Un autre aspect de la question qu'il est intéressant d'envisager à propos de notre cas: c'est celui des rapports entre les polycories et les lipoïdoses. Tous les auteurs qui se sont occupés des polycories y ont fait la même allusion: les unes et les autres relevant de troubles du métabolisme congénitaux qui aboutissent à des surcharges tissulaire. Ils opposent les polycories: surcharges intracellulaires, constituées par des produits de réserve, n'altérant pas le fonctionnement de la cellule hépatique et de pronostic bénin aux lipoïdoses: surcharges du système réticulo-endothélial, constituées de lipoïdes complexes, agissant comme un poison pour la cellule hépatique et de pronostic grave.

Mais, déjà on savait que l'infiltration glycogénique pouvait intéresser d'autres organes que le foie et en particulier

le cas de WOLFF, quoiqu'unique, a une portée considérable puisqu'il décrit l'infiltration glycogénique atteignant le tissu réticulo-endothélial du foie, de la rate et du poumon. A ce cas qui est un intermédiaire entre polycorie et lipoiïdose quant à la localisation de la surcharge, le nôtre fait pendant, quant à la nature de la surcharge. La localisation est celle des polycories, la nature de la substance accumulée est celle d'une maladie de NIEMANN-PICK, le pronostic, l'évolution et la terminaison s'apparentent plus à des dyslipoiïdoses qu'à des polycories.

D'ailleurs, on a déjà signalé des surcharges provoquées par d'autres substances que le glycogène ou les graisses neutres. Tels sont les cas de JOEST avec dépôt de xanthine dans le parenchyme de la rate et du foie, celui d'IWANOFF qui trouve chez un veau de six mois des dépôts de xanthine importants dans les cellules réticulaires de la rate et des ganglions, dans la corticale des reins et dans le foie, quoiqu'en moins grande quantité, dans les cellules hépatiques et les cellules de KUPFFER; enfin l'observation de RUSSELL qui rapporte trois cas d'infiltration du système réticulo-endothélial par de la cystéine, associée à un néphrite chronique.

Non seulement on découvre de nouvelles substances de surcharge, mais des études histologiques complètes au cours d'autopsies ont permis de découvrir des accumulations beaucoup plus diffuses que ne le laissait souvent soupçonner la clinique. C'est ce qui s'est déjà passé dans le domaine des glycogénoses où, à côté de cas où seul le foie est intéressé, on en a trouvé d'autres où l'envahissement du glycogène atteignait le cœur, les reins, les muscles ou le cerveau.

Ces faits sont parallèles au développement qu'a pris la question d'une autre surcharge: celle de substance amy-

loïde. Classiquement elle a une origine extra-cellulaire, c'est un dépôt interstitiel qui entraîne une atteinte mécanique par compression pure et simple de la cellule hépatique. Or, le cas de MM. LABBÉ, BERTRAND et JUSTIN-BESANÇON apporte un exemple de sa localisation intra-cellulaire avec infiltration massive, presque totale du parenchyme hépatique. Celui de MARCHAND concerne une localisation de l'amylose dans les cellules nerveuses. Enfin, dans l'observation de BOUDET, BALMES et CAZAL, rapportée en 1941 à la Société des Sciences médicales de Montpellier, il s'agit d'une amyloïdose généralisée aux éléments réticulo-endothéliaux de l'organisme et au tissu glial de l'encéphale.

A quelle conception d'ensemble des maladies de surcharge sommes-nous ainsi amenés?

On peut les classer suivant la nature du produit accumulé et suivant la localisation de la surcharge. Sur le premier point, il faut distinguer les substances de réserve: glycogène et graisse, qui constituent les thésaurismoses vraies; les substances du métabolisme intermédiaire avec d'une part les lipoides: cholestérol, cérébrosides et phospholipides, d'autre part, certaines substances d'origine protidique; acide urique, xanthine, cystéine et des substances d'origine protidique, mais dont la formation est anormale: substance amyloïde.

Au point de vue de la localisation de la surcharge, elle peut se faire soit dans les parenchymes: cellules nobles du foie, cellules épithéliales des reins, neurones et névroglie du système nerveux; soit dans les mésenchymes: tissus d'origine mésenchymateux: muscles, cœur, squelette; tissus conjonctif: collagène et adipeux; ou tissu réticulo-endothélial.

L'essai de classification qui en résulte peut se schématiser dans le tableau suivant:

SYSTEME RETICULO- ENDOTHELIAL		MESENCHYMES	
Glycogène	Maladie glycogénique de Von GIERKE	Glycogénoses cardiaque et musculaire	cas de WOLFF
Graisses neutres	Stéatose du foie	Adipose simple (dans le tissu adipeux)	
Lipoides	cholestérol		M. de SCHULLER-CHRISTIAN
	cérébrosides		Maladie de GAUCHER
	phospholipides	Polycorie à phospholipi- des	Mal. de NIEMANN-PICK
Corps puriques	acide urique	Tophi goutteux	
	xanthine		cas d'IWANOFF
	cystéine		cas de RUSSEL
Substance amyloïde	Foie: cas de M. LABBÉ. Système nerveux: cas de MARCHAND	Cas classiques	cas de BOUDET, BALMÈS, CAZAL

CONCLUSION

Ainsi, le groupe des maladies de surcharge offre un champ d'expérience assez vaste pour que son étude n'en soit encore qu'à ses débuts.

Seules, des observations complètes, ne négligeant aucun des aspects du problème et possédant une solide base anatomo-pathologique serviront à faire avancer la question: c'est ce qui fait l'intérêt relatif, mais réel du cas que nous venons d'étudier:

Il nous apporte une notion nouvelle: celle de l'existence de polycories à phospholipides.

A l'originalité du produit de surcharge, correspond un caractère nouveau: l'évolution maligne de la maladie.

Ces deux traits font de notre cas, un cas intermédiaire entre les thésaurismoses vraies (glycogénoses et stéatoses) et les dyslipoïdoses.

A propos de ce cas, on peut classer les maladies de surcharge dans un tableau d'ensemble, où il reste encore de nombreux vides à remplir.

A l'heure actuelle, nous l'avons vu, il reste bien des points à éclaircir. Peut-être faut-il voir la raison du caractère ambigu des maladies de surcharge et de la difficulté qu'on rencontre à leur assigner des critères valables, dans les notions développées par N. FIESSINGER d'« anomalies fonctionnelles », c'est-à-dire de troubles qui sont à la frontière du phy-

siologique et du pathologique. Ses expériences avec H. WALTER ont montré, en effet, que si, dans les altérations massives du foie, l'atteinte fonctionnelle était globale, par contre dans les altérations légères ou limitées, les différentes fonctions opposent des réactions inégales. Il existe une asynergie fonctionnelle, ce qui rendrait compte du manque de spécificité du critère biologique dans les glycogénoses, comme des similitudes entre des maladies ayant des substrata anatomo-pathologiques différents.

D'ailleurs, le terme de polycorie choisi par DEBRÉ ne préjuge en rien de la nature du métabolite en cause: d'où la possibilité de faire entrer dans cet ensemble des cas nouveaux. Mais, pour le moment, toutes ces données sont encore trop complexes pour que les conceptions d'ensemble et les classifications reflètent autre chose que les tendances d'esprit de leurs auteurs, qui, suivant qu'ils se placent sous l'angle clinique, biologique ou anatomo-pathologique, aboutissent à des conclusions qui ne peuvent s'accorder.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSON (P.). — Glycogen accumulation disease. *Med. Journi. of Australia*, 23 mars, 262, 1935.
- ANDERSON (P.) et VICKERY (D.-G.-R.). — Von Gierke's glycogen accumulation disease. *Med. J. of Australia*, 9 juin, 753, 1934.
- ATKINSON (F.-R.-B.). — Von Gierke's disease. *The british Journ. of Children's diseases*, 430-432, XXXV, oct. déc. 1939 p. 261, p. 292.
- BABONNEIX (L.). — La maladie de Von Gierke. *Gaz des Hôp.*, n° 47 48, p. 481.
- BARRILLON^e-LAMOTTE (S.). — Polycorie glycogénique et hormone hypophysaire glycogénotrope. Thèse Paris, 1940.
- BELLINGHAM-SMITH (E.) et O'FLYNN (E.). — Familial hepatomegaly of un certain pathology. *Lancet*, 11 février, 297, 1933.
- BEST (C.-H.). — *Journ. Physiol. Camb.*, LXXV, 405, 1932.
- The role of the liver in the metabolism of carbohydrate and fat. *Lancet*, juin, 1155, 1216, 1274, 1932.
- BEUMER (H.) et LOESCHKE (A.). — Zum Stoffwechsel beider Glycogenspeicherkrankheit. *Klin. Wochenschr.*, 11, 1824, 1932.
- Zum Stoffwechsel und zur differential diagnose der Glycogenspeicherkrankheit. *Munch. Med. Wochenschr.*, 80, 377, 1933.
- BEUMER (H.). — Die Glycogenspeicherkrankheit. *Klein. Fortbild. Neue Deutsche Klin. Ergänzungsland*, I, 372, 1935.
- Über den Cholesterinstoffwechsel bei des Glycogenspeicherkrankheit. *Munch. Med. Wochenschr.*, 84, 1007, 1937.
- Demonstration eines falles von Glycogenspeicherkrankheit. *Klin. Wochenschr.*, 654, 1937.
- Glycogenspeicherkrankheit Klinisches referat. *Werh. Ges. Verdgskrkh.*, 188, 1939.
- BIEDERMANN (H.) et HIRTZ (W.). — Zur Glycogenspeicherkrankheit. *Ztschr. f. Kinderh.*, 56, 170, 1934.
- BISCHOFF (G.). — Zum Klinischen bild der Glycogenspeicherkrankheit. *Ztschr. f. Kinderh.*, 52, 722, 1932.

- BJÖRUM (P.). The occurrence of fatty livers in families. *Acta Paediatrica*, 6, 225, 1926.
- BOUDET (L.), BOUCOMONT (J.), BALMES (J.) et CAZAL (P.). Hépatomégalie polycorrique à évolution maligne, éosinophilie et syndrome neurologique associé. *Soc. des Sciences médicales de Montpellier*, juin 1941.
- BOUDET (L.), BALMES (J.) et CAZAL (P.). Amyloïdose primitive et généralisée chez un enfant de 7 ans. *Soc. de Ped.*, 3, 6, 1941.
- BURCKARD (E.) et KAYSER (Ch.). Régulation neuro-hormonale du métabolisme des glucides, lipides, protides. *Actualités scientifiques et industrielles*, Rubrique Nutrition, n° 625.
- BURGER (M.) et HABS (H.). — Über störungen der Cholesterin und Fette resorbtion bei Lebercirrhose. *Klin. Wochschr.*, 6, 2125, 1927.
- CAHN (Th.) et HOUGET (J.). — Le transport des lipides dans l'organisme animal. *C.R. Ac. Sc.*, 201, 166, 1935.
- MASSANO. — Métabolisme intermédiaire des graisses en particulier chez les hépatiques. *Arch. de Path. Méd. et Clin. Méd.*, t. VII, fasc. 5, nov. 1928.
- CHAIKOFF (I.-L.), GIBBS (G.-E.), HOLTOM (C.-F.) et REICHERT (F.-L.). — The lipid metabolism of the hypohysectomized depancreatized dog. *Amer. Journ. Physiol.*, 116, 543, 1935.
- CHALIER (J.) et LEVRAT (M.). — La grande éosinophilie sanguine. Insuffisance splénique éosinophilique. *Le sang*, n° 1, 1931.
- CLINE Mc et HIENSTINGER. — Etude sur le métabolisme des graisses. *Arch. Int. Méd.*, mars 1929.
- COPPOLETTA (J.-M.) et WOLBACH (S.). — *Amer. Journ. Path.*, 60-55, 1933.
- COMBY (J.). — La maladie glycogénique. *Arch. de Méd. des enfants*, 37, 482, 1934.
- La maladie glycogénique du foie. *Bull. des Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 25 juin 1924.
- CREVELD (S. Van). — Investigations on glycogen disease. *Acta Brevia Neel.*, 3, 77, 1933.
- Disturbance in glycogen metabolism in childhood. *3^e Congr. int. Pediat. acta Pediatr.*, 16, 162, 1933.
- Glycogen disease. *Arch. of disease in Childhood*, février 1934.
- Investigation on glycogen disease. *Arch. of disease in Childhood*, 1934.
- Glycogen disease. *Medecine*, 18, n° 1, 1939.
- DEBRÉ (R.) et SÉMELAIGNE (G.). — Stéatose hypertrophique du foie chez un nourrisson. *Pr. méd.*, 38, 1742, 1930.
- DEBRÉ (R.), SÉMELAIGNE (G.), NACHMANSON et GILBRIN. — Les hépatomégalies polycorriques. *Bull. soc. méd. Hôp. Paris*, 50, 1023, 1934.

- DEBRÉ (R.), SÉE (G.) et NORMAND (E.). — La stéatose pulmonaire. *Arch. méd. enfants*, 38, 389, 1933.
- DEBRÉ (R.). — Les polycories. *Pr. méd.*, 40, 801, 1935.
- DEBRÉ (R.) et SÉMELAIGNE (G.). — L'hépatomégalie polycorique. *Pr. méd.*, 44, 857, 1935.
- DEBRÉ (R.) et SÉMELAIGNE (G.) et GILBRIN. — Les gros foies de l'enfance. *Cong. Intern. Insuff. hépa. Vichy*, 1937.
- L'hépatomégalie polycorique et son évolution. *Bull. Soc. Hôp. Paris*, 54, 590, 1938.
- DRURY (D.-R.) et Mc MASTER (Ph.). — Rapport entre le foie et le métabolisme des graisses. *Journ. of Exp. Med.*, t. 49, n° 9.
- ELLIS (R.-W.-B.). — Extreme hepatomegaly in a infant. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 27, 118, 1933.
- Hepatomegalia glycogenica with infantilism in two sisters. *Proc. of Soc. Med.*, 27, 943, 1934.
- Hepatomegaly in a infant (Hepatomegalia glycogenica Hypertrrophic Steatosis?). *Proc. Roy. Soc. Med.*, 28, 833, 1935.
- Hepatomegalia glycogenica (von Gierke's disease) associated with infantilism in three siblings. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 28, 480, 1935.
- ELLIS (R.-W.-B.) et PAYNE (W.-W.). — Glycogen disease. *Quat. Journ. of Med (New Series)*, vol. V, n° 17, janv. 1936.
- EPSTEIN (E.). — Zur Pathologischen physiologie der phosphatid Zellverfettung bei Niemann Pickschenkrankheit. *Klin. Wochenschr.*, 2, 56, 1933.
- ERBEN (F.) et KUSTER (F.). — Glycogen krankheit. *Ztschr. f. Kinderh.*, 58, 178, 1936.
- ERLEIN (F.). — Ein Fall von Glycogenspeicherkrankheit. *Klin. Wochenschr.*, 781, 1935.
- FABER (V.). — Über die Glycogenkrankheit. *Frankf., Ztsch f. Pathol.*, 47, 443, 1935.
- FIESSINGER (N.). — Les gros foies de surcharge. *Bull. Ass. Médecins de langue française de l'Amérique du Nord*, I, 182, 1935.
- FIESSINGER (N.) et GAGDOS (A.). — La lipase hépatique. *Orvos Hetilap.*, 4 avril 1936.
- FOGLIA (V.-G.) et MAZZOCO (P.). — Action de l'extrait antéro-hypophysaire sur la graisse hépatique et musculaire. *C.R. Soc. Biol.*, 127, 150, 1938.
- GALDI (F.). — Contribution à l'étude de l'action du foie sur les graisses. *La Reforma Medica*, t. XXXIX, n° 18, 30 avril 1923.
- GARDNER (E.). — Mort subite par maladie de Gierke. *Lancet*, 19 mars, 659, 1938.
- GIERKE (E. Von). — Hepatomégalie glycogénique. *Beitr. Z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 82, 497, 1929.
- Das Nierenglykogen. *Frankf. Ztschr. f. Path.*, 49, 533, 1935.

- Über Glycogenspeicherungskrankheit. *Beitr. z. path. Anal. u. z. allg. Path.*, 99, 369, 1937.
- GILBERT et SURMONT. — La stéatose hépatique, étude physiologico-pathologique. *Paris médical* t. XXXI, p. 213, 1919.
- GILBRIN. — L'hépatomégalie polycorrique. *Progrès Médical*, 9 juillet 1938.
- GOLDMANN. — Etudes sur la maladie glycogénique. *Revue française de Pédiatrie*, t. 14, n° 5, p. 494-516, 1938.
- GRENET (H.), LEVENT (R.) et MOURRUT (E.). — Hypertrophie chronique du foie (stéatose hypertrophique). *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 30, 398, 1932.
- HARNAPP (G.-O.). — Zur Klinik der Hepatomegalia mit Kohlehydratstoffwechselstörungen. *Monatschr. f. Kinderh.*, 66, 169, 184 et 194, 1936.
- HERTZ (W.). — Glykogenspeicherkrankheit bei Kindern. *Review Arch. f. Kinderh.*, 104-106, 1935.
- HOLMES (A.), COURT et BRAY (S.-D.). — Hepatomegalia glycogenica. *Med. Journ. of Australia*, 9 juin, 755. 1934.
- IWANOFF (X.). — Über generalisierte Xanthinose beim Rinde. *Virchow's Archiv.*, t. 299, p. 740
- KATOO (E.). — Hepatomegalia glycogenica in an infant. *Tokio Igi. Sinsi.*, 3 mars 1937.
- KRAKOWER (C.). — The lipid factor in glycogen storage disease. *Journ. of Pediatrics*, 9, 728, 1936.
- LABBÉ (M.), BOULIN (R.), BERTRAND et JUSTIN-BESANÇON (L.). — Etude de l'amylose hépatique. *Ann. Méd.*, 1935.
- LAMY (M.) et BARILLON-LAMOTTE (S.). — Les hépatomégalies polycorriques. *Bull. Méd.*, 21, 144, 1939.
- LAETHES. — Les graisses.
- LEITES (S.). — Studien über Fett und Lipoidstoffwechsels. *Bioch. Ztschr.*, 184, 273, 300, 310, 1927.
- LEITES (S.), LIFSCHITZ (L.-S.) et ODINOV (A.). — Zur Pathophysiologie des Fettstoffwechsels bei Lebererkrankungen. *Klin. Wochenschr.*, 14, 681, 1935.
- MARIO (A.) et GUALTIERO (B.). — La malattia glycogenica. *Policlinico Infantile*, 13, 1935.
- MARCHAND. — Dégénérescence amyloïde de la cellule nerveuse. *Ann. Anat. Path.*, 12, 1, 1935.
- MAURIAC (P.). — Gros ventre, hépatomégalie, troubles de la croissance chez les enfants diabétiques traités depuis plusieurs années par l'insuline. *Gaz. hebdomadaire Soc. Méd. Bordeaux*, 29 juin 1930.
- MORHARD (P.-E.). — Thésaurismoses, lipoidoses et glycogénoses. *Pr. méd.*, 4, 68, 1934.
- NEUTEBOOM (J.). — Bytorage tot de Kennntnis der hepatomegalia glycogenica. Thèse Utrecht, 1937.

- Zur Kenntnis der Glycogenkrankheit. *Klin. Wochenschr.*, 17, 1437, 1937.
- PARHON (C.-I.). — Le foie et les glandes endocrines. *Congrès international de l'Insuff. hépat. de Vichy*, 1937, p. 151.
- PARNASS (J.-K.) et WAGNER (R.). — Beobachtungen über Zuckerneubildung. *Biochem. Ztschr.*, 127, 55, 1922.
- POMPE (C.-J.). — Cardiomegalia glycogenica. Diss. Amsterdam, 1936.
- PUTSCHAR (W.). — Über angeborene Glycogenspeicherkrankheit des Herzeres. *Beitr. z. Path. Anat. u. z. Allg. Path.* 90, 222, 1932.
- RAUH (L.) et ZELSON (C.). — Disturbance in glycogen metabolism with hepatomegaly. *Amer. Journ. Dis. Child.*, 47, 808, 1934.
- ROSS (A.) et LINSAY (L.-H.). — Von Gierke's disease. *Amer. Journ. Dis. Child.*, 43, 814, 1935.
- RUSSELL, DOROTHY (S.) et BARRIL (H.-J.). — Storage of cystin in the reticulo-endothelial with chronic nephritis and renal nickels. *Lancet*, 2, 899, 1936.
- SCHALL (L.). — 3 Falles von Glycogenspeicherkrankheit. *Munch. Med. Wochenschr.*, 79, 2078 1932.
- SCHARFF (I.). — Zur Diagnose und Behandlungsfähigkeit der Glycogenspeicherkrankheit. *Monatsch. f. Kinderch.*, 66, 397, 1936.
- SIEGMUND (H.). — Glycogenspeicherkrankheiten Pathologisches Referat. *Verh. Ges. Verch. gs. Krkh.*, 150, 1939.
- SNAPPER (I.) et CREVELD (S. Von). — Un cas d'hypoglycémie avec acétonémie chez un enfant. *Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 2 juil., 52, 1928.
- Ketose und Azidose. *Zrgb. d. ges. Med.*, 15, 1, 1930.
- SOLOMON (H.-J.) et ANDERSON (Ph.). — A case of von Gierke's glycogen accumulation disease. *Med. Journ. of Australia*, 2 nov., 660, 1933.
- SUNDAL (A.). — Glykogenosis. *Acta Paediatrica*, 19,80, 1936.
- UNSHELM (E.). — Hepatogene Wachstumstörungen Zugleich ein Beitrag zur Diagnose der Glycogenkrankheit. *Monatschr. f. Kinderh.*, 57, 418, 1933.
- Über die Glycogenkrankheit. *Dtsch. Med. Wochschr.*, 17, 663, 1934.
- VERKADE (P.-E.). — Recherches récentes sur le métabolisme des graisses. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 18, 9891, 1936.
- WACHTEIN (M.). — Gestörter Fettstoffwechsel bei Lebereskrangungen. *Klin. Wochenschr.*, 5, 169, 1937.
- WAGNER (R.). — Die Speicher Krankheiten (Thesaurismosen). *Ergb. der inner Med. und Kinderh.*, 33, 586, 1937.
- WARNER (E.-C.). — A case of hepatomegaly due to von Gierke's disease. *Lancet*, 20 mai, 1070, 1933.
- Hepatomegaly of unknown origine (probably von Gierke's disease). *Proc. Roy. Soc. Med.*, 26, 1006, 1933.

- WATSON (Ph.). — Hepatomegaly von Gierke's disease? *Roy. Soc. Med. Section for Study Dis. Child.*, 34, 150, 1933.
- WILDER (R.-M.). — A case of hepatonephromegalia glycogenica von Gierke's glycogen storage disease. *Journ. of Pediat.*, 17, 214, 1936.
- WOLFF (R.). — Beiträge zur Morphologie und Chemie der Glycogenspeicherkrankheit. *Beit. z. Pathol. Anat. u. z. Allg. Pathol.*, 97, 289, 1936.
- WORMS. — Les accidents nerveux consécutifs aux pertes de sang. Thèse Paris, 1931.
- WORSTER-DROUGHT (C.) et WEBER (I.-P.). — *Brit. Med. Journ.*, 1933, i., 403.
- YOUNG (F.G.). — Sugar formation from fat. *Journ. Physiol.*, 87, 1936.
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	7
HISTORIQUE	9
OBSERVATION	17
ANALYSE DE L'OBSERVATION	22
PATHOGÉNIE	37
ESSAI DE CLASSIFICATION	46
CONCLUSION	54
BIBLIOGRAPHIE	56

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de thèse
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

« Hépatomégalie polycorrique à
phospholipides chez un nourrisson »

par Mlle LACAQUE.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 11 décembre 1941,

Le Professeur,
BOUDET.

Vu :

Montpellier, le 10 décembre 1941.

Le Doyen,

GIRAUD.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 11 décembre 1941,

Le Recteur,
SARRAILH.

